

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl. 7  
C07D 263/06

(11) 공개번호 특2001-0056360  
(43) 공개일자 2001년07월04일

(21) 출원번호 10-1999-0057803  
(22) 출원일자 1999년12월15일

(71) 출원인 동아제약 주식회사  
유충식  
서울 동대문구 용두2동 252번지

(72) 발명자 이재걸  
경기도수원시팔달구매탄2동 한국1차아파트102-701  
임원빈  
경기도용인시구성면상하리대우아파트103-1708  
조종환  
경기도용인시기흥읍구갈리신성아파트A-301  
박상국  
경기도수원시장안구정자동동신아파트206-1201  
박장현  
경기도군포시산본동1088한양목련아파트1214-701  
최성학  
경기도성남시분당구수내동32양지마을금호아파트602-808

(74) 대리인 박사룡

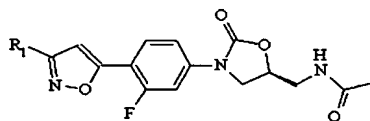
심사청구 : 없음

(54) 옥사졸리디논 유도체 및 그 제조방법

요약

본 발명은 다음 화학식 I의 신규 옥사졸리디논 유도체 및 그 제조방법에 관한 것으로, 본 발명에 따른 화합물은 독성이 낮으며, 강하고 광범위한 항균작용을 가지므로 새로운 항균제로서 기대된다.

[화학식 I]



상기식에서,

$R_1$  는  $C_{1-4}$  알킬카르복시기 또는  $-CH_2R_2$  (이때,  $R_2$  은 OH, 아지도기,  $-OR_3$  (이때,  $R_3$  는  $C_{1-4}$  알킬기, 메탄술폰닐기, 파라톨루엔술폰닐기, 카르복시기,  $C_{1-4}$  알킬카르복시기,  $C_{1-4}$  알킬카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기 또는 이미다졸릴 카르보닐기,) 또는  $-NHR_4$  (이때,  $R_4$  는 수소원자, 카르복시기 또는  $C_{1-4}$  알킬카르복시기이다.))이다.

색인어

옥사졸리디논, 항균제

명세서

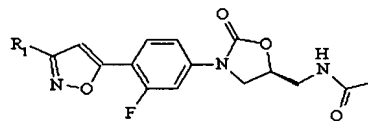
발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 화학식 I로 표시되는 신규 옥사졸리디논(oxazolidinone) 유도체 또는 그 약학적으로 허용되는 염, 및 그 제조방법에 관한 것이다.

[화학식 I]

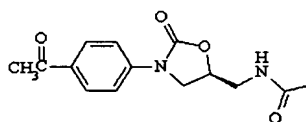


상기식에서,

$R_1$  는  $C_{1-4}$  알킬카르복시기 또는  $-CH_2R_2$  (이때,  $R_2$  은 OH, 아지도기,  $-OR_3$  (이때,  $R_3$  는  $C_{1-4}$  알킬기, 메탄술폰닐기, 파라톨루엔술폰닐기, 카르복시기,  $C_{1-4}$  알킬카르복시기,  $C_{1-4}$  알킬카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기 또는 이미다졸릴 카르보닐기,) 또는  $-NHR_4$  (이때,  $R_4$  는 수소원자, 카르복시기 또는  $C_{1-4}$  알킬카르복시기이다.))이다.

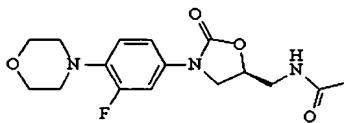
옥사졸리디논 화합물은 경구 투여가 가능한 새롭고 발효 산물이 아닌 순수 합성 가능한 항생제로서 다양한 구조의 유도체가 알려져 있다. 예를 들면 1개 혹은 2개의 치환기를 가진 3-페닐-2-옥사졸리디논 유도체는 USP 4,948,801, USP 4,461,773, USP 4,340,606, USP 4,476,136, USP 4,250,318, USP 4,128,654에 기술되어 있으며, 또 Dup 7 21(화학식 A를 포함하는 3-[(모노치환된)페닐]-2-옥사졸리디논 유도체들은 EP 0312000, J.Med.Chem. 32,167 3(1989), J.Med. Chem. 33,2569 (1990), Tetrahedron. 45,123(1989)등에 언급 되어 있다.

[화학식 A]

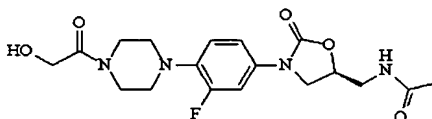


또한 업존엔드파마시아사(Upjohn & Pharmacia)에서는 화학식 B 혹은 C의 구조식을 발견한 적이 있다 (WO 93/233 84, WO 95/14684, WO 95/07271). 이 화학식 3은 임상 III단계(Phase III)에 이르고 있다.

[화학식 B]



[화학식 C]



그러나 이러한 물질들은 항균 스펙트럼이 광범위하지도 못하고 독성뿐만 아니라 특히 생체내(in vivo)에서는 치료효과가 감소한다는 단점을 가지고 있다.

이에 본 발명자들은 새로운 유도체의 개발을 위하여 오랫동안 연구한 결과 본 발명에 따른 화학식 I의 옥사졸리디논 유도체들, 특히 아이소옥사졸 (isooxazole)을 포함하는 옥사졸리디논 유도체들이 강한 항균활성을 나타낸다는 것을 확인하였다.

상기 본 발명의 화학식 I에 나타낸 바와 같이 아이소옥사졸이 치환되어 있는 유도체의 제조는 발표된 적이 없다. 뿐만 아니라 이러한 화합물들이 항균 스펙트럼이 넓고, 생체내(in vivo) 효과도 탁월한 것이 확인되어 본 발명을 완성하게 되었다.

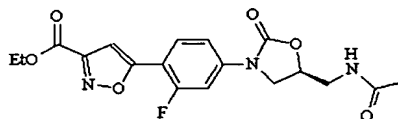
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

따라서, 본 발명의 목적은 상기 화학식 I의 신규 옥사졸리디논 유도체를 제공하는 것이다.

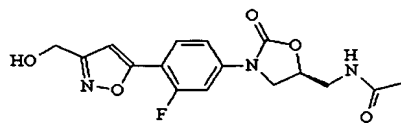
본 발명의 다른 목적은 상기 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

여기서 본 발명에 따른 대표적 화합물의 예를 들면, 다음과 같다.

화학식 1

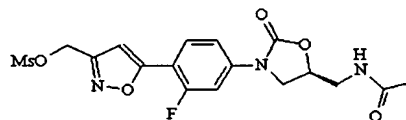


화학식 2



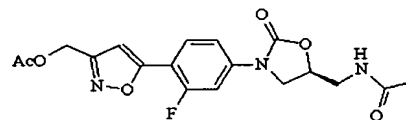
2

화학식 3



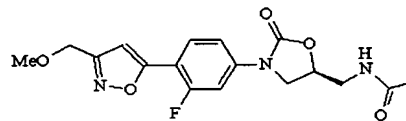
3

화학식 4



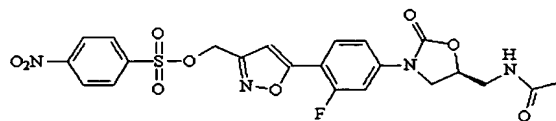
4

화학식 5



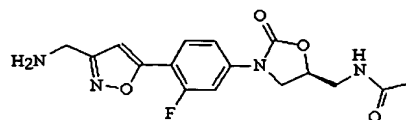
5

화학식 6



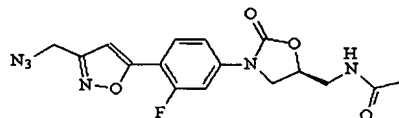
6

화학식 7



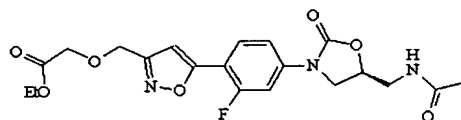
7

화학식 8



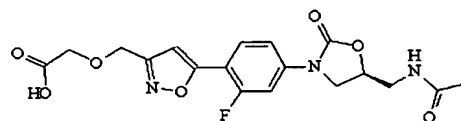
8

화학식 9



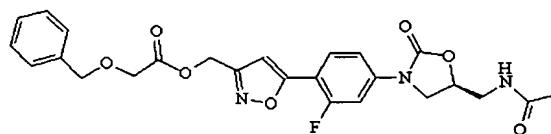
9

화학식 10



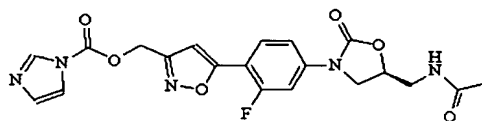
10

화학식 11



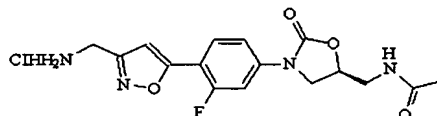
11

화학식 12



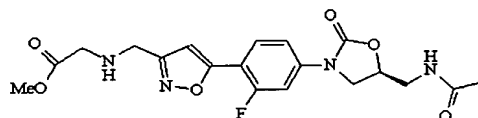
12

화학식 13



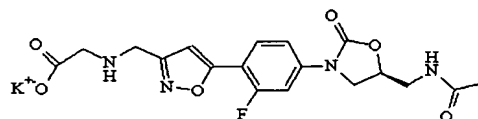
13

화학식 14



14

화학식 15



15

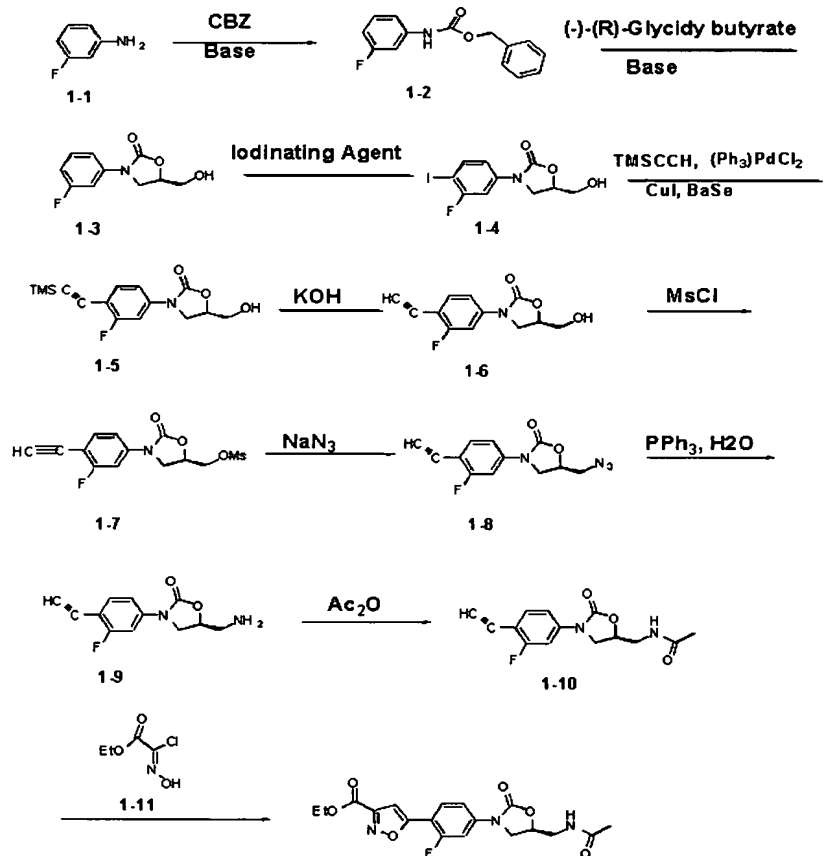
발명의 구성 및 작용

이하 본 발명을 상세히 설명하면, 반응식 1에 나타낸 바와 같이, 다음 공정에 따라 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다

플로로아닐린(1-1)에서 출발하여 N을 CBZ(chlorobenzyloxycarbonyl)기로 보호한 후(1-2) 글라시딜부트레이트와 tert-부틸리튬, sec-부틸리튬을 포함하는 강 염기 하에서 특히 n-부틸리튬 존재하에서 반응을 하면 하이드록시메틸 옥사졸리딘은 유도체(화합물 1-3)가 얻어지고 다양한 요오드화반응 시약 즉, 아이오도 클로라이드(Iodochloride, ICl) 혹은 트리플로로아세트산 은염(CF<sub>3</sub>COOAg)과 요오드 존재하에서 반응 시키면 화학식 1-4의 화합물을 얻는다. 트리메틸실릴 아세틸렌과 트리페닐 포스핀 팔라듐, 요오드화구리(CuI) 존재 하에서 반응시키면 아이오딘이 치환된 화학식 1-5의 화합물이 생성되면 KOH 등의 염기 존재하에서 실릴기를 이탈시키면 화합물(1-6)을 얻을 수 있다. 여기서 트리메틸 실릴 아세틸렌의 트리메틸기 대신 다음의 실릴기가 치환된 시약도 사용할 수 있다. 즉 트리메틸실릴기, 트리메틸실릴기, 이소프로필디메틸실릴기, t-부틸메틸실릴기, (트리페닐메틸)디메틸실릴기, t-부틸디페닐실릴기, 디페닐메틸실릴기, 디페닐비닐실릴기, 메틸다이소프로필실릴기, 트리벤질실릴기, 트리(p-크실릴)실릴기, 트리페닐실릴기, 디페닐실릴기 등이다. 이어 OH기를 메탄 술포닐 클로라이드와 트리에틸아민 존재하에서 반응하여 화학식 1-7의 화합물을 얻는다.

화학식 1-7의 화합물을 소듐 아자이드(NaN<sub>3</sub>)와 반응시켜 화학식 1-8의 화합물을 얻은 후에 트리페닐 포스핀과 물 존재하에서 환류시켜서 화학식 1-9의 아민 화합물을 얻는다. 마지막으로 아세트산 무수물(AC<sub>2</sub>O)과 염기존재 하에서 화학식 1-10의 아미도 화합물을 얻은 다음, 화학식 1-11의 화합물과 반응시키면 최종적으로 화학식 1의 화합물이 얻어진다.

#### 반응식 1



화합물 2는 화합물 1을 수소화알루미늄리튬(LiAlH<sub>4</sub>), 수소화붕소리튬(LiBH<sub>4</sub>)으로 환원시켜서 얻으며, 화합물 3은 메탄술포닐 클로라이드(Methanesulfonyl chloride)와의 반응으로 얻으며 화합물 4는 아세트산 무수물(AC<sub>2</sub>O)과의 반응으로 합성하며, 화합물 5는 요오드화메탄(MeI)과 반응으로 얻는다.

화합물 6는 화합물 2와 파라나이트로벤젠술포닐 클로라이드(TsCl)와 반응으로 얻으며, 화합물 7은 팔라듐 존재하에서 화합물 8을 환원시켜 얻는다.

화합물 8은 화합물 3과 아지드화나트륨( $\text{NaN}_3$ )와의 반응으로 얻으며, 이를 트리페닐 포스핀과 물존재하에서 환류시켜서 얻는다.

화합물 9는 화합물 2와 에틸 클로로아세테이트와 염기존재하에서 반응시켜서 얻는다. 이것을 가수분해 시켜서 화합물 10를 얻으며 화합물 11는 화합물 10와 벤질 클로라이드와 반응시켜 얻는다.

화합물 12는 화합물 2와 카보다이이미다졸과의 반응으로 얻는다.

화합물 14은 에틸 클로로아세테이트와 화합물 7과의 반응으로 얻는다. 화합물 15와 13은 화합물 7와 10의 염이다.

본 발명의 화합물은 기존 항생항균제에 내성을 가지는 스탕필로코카이, 엔테로코카이, 스트렙토코카이와 같은 그람 양성호기성 박테리아뿐만 아니라, 박테로이데스 중, 클로스티리디아 종과 같은 혐기성 생물과 아이코박테리움 투메르쿨로시스, 마이코 박테리움 아비움 등의 마아코 박테리움 종과 같은 항산성 미생물들을 포함하여 각종 사람 및 동물 병원균에 효과적이다.

#### < 실험예 1>

##### 시험관내 항균활성 측정

문헌(Chemotherapy, 29(1), 76, (1981))에 기재된 방법에 따라 1에서 14까지의 화합물에 대해 한천희석법(agar dilution)에 의한 최소 발육저지 농도 (MIC:g/ml)를 구하였으며 이때 반코마이신(Vancomycin)을 대조군으로 하여 비교하였다. 측정결과는 아래 표 1에 나타난 바와 같다.

[표 1]

화합물	항균력(MIC)				
	RSA	VRE	PRSP	E, faecalis	E, faecium
1	3.13	1.56		3.13	1.56
2	0.39	0.78	0.2	0.39	0.39
3	0.78	0.39	0.39	—	—
4	0.78	0.39	0.39	—	—
5	100	100	—	—	—
6	1.56	0.78	0.78	0.78	0.78
7	1.56	0.39	0.39	0.78	0.39
8	0.39	0.39	0.2	0.39	0.39
9	1.56	0.78	1.56	0.78	0.39
10	> 100	> 100	—	—	—
11	0.2	0.78	0.39	0.78	0.78
12	0.78	0.78	0.39	0.78	0.78
13	3.13	3.13	0.39	0.39	0.39
14	0.78	0.78	—	—	—
U-100766	3.13	1.56	1.56	3.13	3.13
반코마이신	1.56	> 100	0.78	1.56	0.78

상기 표 1의 결과로부터 알수 있듯이, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물들은 공지의 항생제인 반코마이신에 비해 거의 대등하거나 탁월한 항균활성을 나타냄을 알 수 있다



## &lt; 실험예 2&gt; 랫드에 대한 경구투여 급성독성시험

6주령의 웅성 특정병원체부재(SPF) 스프라그-돌리계(Sprague-Dawley) 랫드를 이용하여 본 발명의 옥사졸리디논계 화합물 14종에 대해 급성독성시험을 실시하였다. 군당 5마리씩의 동물에 각각의 화합물을 0.5% 메틸셀룰로즈 용액에 현탁하여 2 g/kg/10ml의 용량으로 단회 경구투여 하였다. 시험물질 투여후 2주간 동물의 폐사여부, 임상증상, 체중변화를 관찰하고 혈액학적검사와 혈액생화학학적검사를 실시하였으며, 부검하여 육안적으로 복강장기와 흉강장기의 이상여부를 관찰하였다.

시험결과, 시험물질을 투여한 모든 동물에서 특기할 만한 임상증상이나 폐사된 동물은 없었으며, 체중변화, 혈액검사, 혈액생화학검사, 부검소견 등에서도 독성변화는 관찰되지 않았다.

이상의 결과에서 새로운 옥사졸리디논계 화합물 14종의 랫드에 대한 단회 경구투여 최소치사량은 2g/kg 이상인 것으로 나타났다.

다음 실시예는 본 발명을 구체화하지만, 본 발명이 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

## &lt; 실시예 1&gt;

## N-카보벤조옥시-3-플로로아닐린의 제조

출발물질, 플로로아닐린 100g(0.90 mole)을 1L의 테트라하이드로퓨란(THF)에 용해 시키고 탄산수소나트륨(NaHCO<sub>3</sub>) 150g(1.8mol)을 넣고 0℃로 냉각 시킨다. 카보벤조옥시 클로라이드(CBZCl) 154ml(1.08mol)를 천천히 가하여 준다. 동일 온도에서 2hr 교반시킨 후 에틸아세테이트(EA) (0.5L)를 가하여 추출한다. 유기층을 소금물로 세척하여 준 다음 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 감압 증류한다. 이것을 n-헥산을 넣고 2번 세척하면 백색결정 132g(85%)이 얻어진다.

## &lt; 실시예 2&gt;

## (R)-[N-3-(3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메탄올의 제조

N-카보벤조옥시-3-플로로아닐린 132g(0.54mol)을 1.3L의 테트라하이드로퓨란에 용해시키고 -78℃로 냉각시킨다. 질소 기류하에서 n-부틸리튬(n-BuLi) (1.6M/n-헥산) 370ml(0.59mol)을 천천히 가하여 준 후 약 10분 교반해 준다. 여기에 (R)-(-)-글리시딜부티레이트 84ml(1.1mol)을 천천히 가하고 반응액을 동일 온도에서 2시간 교반시킨 후 상온에서 하루 반응시킨다. 반응이 완결된 후 반응용액에 암모늄 클로라이드(NH<sub>4</sub>Cl)용액을 상온에서 가한 후 EA(0.5L)를 가하여 추출한다. 유기층을 소금물로 세척하여 준 다음 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 감압 증류한다. 이 잔류물에 EA(100ml)로 용해시킨 후 n-헥산을 가하면 백색의 고체물질이 생성된다. 이것을 여과하면 원하는 표제 목적물 80g(70%)을 얻을 수 있다.

<sup>1</sup>H NMR(DMSO) δ 7.85(t,1H), 7.58(dd,1H), 7.23(dd,1H), 4.69(m,1H), 4.02(t,1H), 3.80(dd,1H), 3.60(b rdd,2H).

## &lt; 실시예 3&gt;

## (R)-[N-3-(3-플로로-4-요오도페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메탄올의 제조.

(R)-[N-3-(3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메탄올 30g(0.14mol)을 아세토나이트릴(AN)(0.9L)에 용해시키고 질소 기류하에서 트리플로로아세트산 은염 37g(0.17mol)을 첨가하고 5분후 요오드 35g(0.12mol)을 2회에 나누어 투입한다. 상온에서 24시간 교반하여 주면 반응이 완결된다. 반응 액에 EA(0.4L)을 가하여 회색 시킨 다음 물(0.3L)을 첨가하여 불순물을 셀라이트(celite)를 통해 여과하여 제거해 주고 추출한다. 포화된 중조, 소금물로 각각 세척한 다음  $MgSO_4$  로 건조시킨 후 감압 증류한다. 이 고체물질에 에테르를 첨가하여 약 10분 동안 교반하여 여과하면 백색의 고체 30g(64%)이 얻어진다.

$^1H$  NMR(DMSO)  $\delta$  7.85(t,1H), 7.58(dd,1H), 7.23(dd,1H), 4.69(m,1H), 4.02(t,1H), 3.80(dd,1H), 3.60(b rdd,2H).

#### < 실시예 4>

(R)-[N-3-(4-트리메틸실릴에틸일)-3-플로로페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메탄올의 제조.

출발물질((R)-[N-3-(3-플로로-4-요오도페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메탄올) 29g(86.03mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드(DMF)(0.25L)에 용해시키고 질소 기류하에서 트리메틸실릴아세틸렌 15ml(103.3mmol), 트리페닐포스핀팔라듐 디클로라이드 1.2g(1.72mmol), 요오드화구리(CuI) 0.7g(3.44mmol)을 첨가하고 10분후 트리에틸아민 120ml(860.03mmol)을 투입한다. 상온에서 4.5시간 교반하여 주면 반응이 완결된다. 반응 액에 EA (0.3L)을 가하여 회색시킨 다음 물 (0.3L), 소금물로 각각 세척하여 준 후  $MgSO_4$  로 건조하여 감압농축하면 갈색의 목적 화합물 (100% 이상)이 불순한(crude) 상태로 얻어진다. 이 화합물은 정제하지 않고 다음 반응에 바로 이용된

#### < 실시예 5>

(R)-[N-3-(4-에틸일-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메탄올의 제조.

출발물질((R)-[N-3-(4-트리메틸실릴에틸일)-3-플로로페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메탄올) 35g(0.11mol)을 메탄올 (0.3L)에 용해시키고 상온에서 1N-수산화나트륨(35ml)을 천천히 적가하고 30분 교반하면 반응이 완결된다. 이 반응 액에 EA(0.4L)을 가하여 회색시킨 다음 물(0.4L)을 첨가하여 불순물을 셀라이트(celite)를 통해 여과하여 제거해 주고 추출한다. 포화된 구연산, 중조, 소금물로 각각 세척한 다음  $MgSO_4$  로 건조시킨 후 감압 증류하면 갈색의 화합물 18g(90%)을 얻으며, 정제하지 않고 다음 반응에 바로 이용된다.

$^1H$  NMR(DMSO)  $\delta$  7.58(brdd,2H), 7.35(dd,1H), 4.69(m,1H), 4.42(s,1H), 4.04(t,1H), 3.82(dd,1H), 3.61(brdd,2H).

#### < 실시예 6>

(R)-[N-3-(4-에틸일-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 메탄술포네이트의 제조

출발물질((R)-[N-3-(4-에틸일-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메탄올) 18g(76.57mmol)과 트리에틸아민 21ml(153.14mmol)을 메틸렌클로라이드(MC)(0.2L)에 용해 시키고 0℃에서 메탄술포닐 클로라이드 (MsCl) 7.1ml(91.89mmol)을 천천히 적가한다. 이 반응물을 동일 온도에서 30분 교반하여 주면 반응이 완결된다. 이 반응 액을 포화된 구연산, 중조, 소금물로 각각 세척한 다음  $MgSO_4$  로 건조시킨 후 감압 농축한다. 이 목적물을 n-헥산으로 세척하여 원하는 화합물 23g(96%)을 얻을 수 있다.

$^1H$  NMR(DMSO)  $\delta$  7.58(brdd,2H), 7.36(dd,1H), 4.74(m,1H), 4.44(s,1H), 4.10(t,1H), 3.82(dd,1H), 3.68(dd,2H), 3.08(s,3H).

#### < 실시예 7>

(R)-[N-3-(4-에틸일-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아자이드의 제조.

출발물질((R)-[N-3-(4-에틸일-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 메탄술폰네이트) 23g(73.46mmol)과 아지드화나트륨 9.5g(146.9mmol)을 N,N-디메틸포름아마이드(0.3L)에 용해 시키고 90℃에서 3시간 교반 시키면 반응이 완결된다. 이 반응 액에 EA (0.4L)에 희석시킨 다음 물, 소금물로 각각 세척한 다음 MgSO<sub>4</sub>로 건조, 여과, 감압 농축한다. 이 농축물을 칼럼 크로마토그래피하여 목적물 18g(89%)을 얻을 수 있다.

<sup>1</sup>H NMR(DMSO) δ 7.56(brdd,2H), 7.34(dd,1H), 4.74(m,1H), 4.44(s,1H), 4.15(t,1H), 3.82(dd,1H), 3.68(dd,2H).

#### < 실시예 8>

(R)-[N-3-(4-에틸일-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아민의 제조.

출발물질((R)-[N-3-(4-에틸일-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아자이드) 18g(65.20mmol)과 트리페닐 포스핀 23g(91.28mmol)을 THF(0.3L)에 용해시킨 다음 물 2ml을 첨가한다. 이 반응물을 3시간동안 환류하여 반응을 완결하고 상온으로 냉각시킨다. 이 반응물에 1N-염산(50ml)을 첨가하고 EA(60ml)로 두 번 세척, 유기층을 폐기한다. 이 수층에 1N-중조용액을 천천히 적가하여 pH="11이" 되게 한 후 혼합용매(CHCl<sub>3</sub>+IPA)로 3번 추출한다. 이 반응액을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 감압 농축하여 목적물 9g(56%)을 얻는다.

<sup>1</sup>H NMR(DMSO) δ 7.58(dd,2H), 7.40(dd,1H), 4.74(m,1H), 4.01(t,1H), 3.77(t,1H), 3.68(dd,1H), 3.60(d,2H).

#### < 실시예 9>

(R)-[N-3-(4-에틸일-3-플로로펜일)-2-옥소-5-옥사졸리딘일] 메틸 아세트아마이드의 제조.

출발물질((R)-[N-3-(4-에틸일-3-플로로페닐)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아민) 9g(35.88mmol)과 무수 초산(AC<sub>2</sub>O) 4.4ml(43.18mmol)을 MC에 용해 시키고 0℃에서 트리에틸아민 10ml(71.98mmol)을 천천히 적가한 후 30분 동안 동 온도에서 교반시킨다. 반응이 완결되면 포화된 구연산용액, 중조용액, 소금물로 각각 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조, 감압 농축한다. 더 이상 정제하지 않고 다음 반응에 사용된다. 수율 10g(99%).

<sup>1</sup>H NMR(DMSO) δ 8.23(t,1H), 7.56(m,2H), 7.31(dd,1H), 4.74(m,1H), 4.42(s,1H), 4.11(t,1H), 3.73(dd,1H), 3.40(brs,2H), 1.81(s,3H).

#### < 실시예 10>

(R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-에틸카복시-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드[화합물 1]의 제조.

출발물질((R)-[N-3-(4-에틸일-3-플로로펜일)-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드) 12g(42.68mmol)과 2-클로로-2-하이드록시이미노아세트산 에틸 에스터를 DMF(0.14L)에 용해시키고 90℃에서 DMF(20ml)에 희석시킨 트리에틸아민 18ml(128.03mmol)을 천천히 적가한다. 이 온도에서 7시간 동안 교반, 반응이 완결되면 포화된 구연산 용액, 중조 용액, 소금물로 각각 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조, 감압 농축한다. 이 농축물을 EA(20ml)에 희석시킨 후 에테르(100ml)을 첨가, 백색의 고체 8g(50%)을 얻는다.

<sup>1</sup>H NMR(DMSO) δ 8.24(t,1H), 8.01(t,1H), 7.74(d,1H), 7.55(dd,1H), 7.13(d,1H), 4.77(m,1H), 4.36(q,2H), 4.17(t,1H), 3.79(t,1H), 3.42(brt,2H), 1.82(s,1H), 1.33(t,3H).

#### < 실시예 11>

(R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-하이드록시메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리딘일]메틸 아세트아마이드[화합물 2]의 제조.

출발물질((R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-에틸카복시-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 아세트아마이드) 5g(12.65mmol)을 테트라하이드로푸란 (125ml)와 에탄올(25ml)에 용해시킨 후 상온에서 수소화 붕소나트륨을 한 번에 첨가 시킨다. 이 반응물은 시간이 경과될수록 용해되고 2.5시간 더 교반시켜 반응을 완결시킨 후 0℃로 냉각시키고 차가운 물을 천천히 적가하여 20분 교반한다. 이 반응물을 EA로 희석시킨 후 물, 소금물로 각각 세척한 후  $MgSO_4$ 로 건조, 감압 농축한다. 이 농축물을 메틸렌클로라이드+메탄올(20ml)에 희석시킨 후 에테르(100ml)을 첨가, 백색의 결정물 3.8g(84%)을 얻는다.

$^1H$  NMR(DMSO)  $\delta$  8.23(t,1H), 7.89(t,1H), 7.72(dd,1H), 7.52(dd,1H), 6.78(dd,1H), 4.77(m,1H), 4.56(s, 2H), 4.17(t,1H), 3.78(t,1H), 3.42(b,2H), 1.99(s,3H).

#### < 실시예 12 >

(R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-메탄술폰닐옥시메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 아세트아마이드[화합물 3]의 제조.

출발물질((R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-하이드록시메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 아세트아마이드) 150mg(0.43mmol)과 트리에틸아민 120mm(0.86mmol)을 메틸렌클로라이드 2ml에 현탁시킨 후 상온에서 메탄술폰닐 클로라이드( $MsCl$ )을 천천히 적가한다. 이 반응물은 시간이 경과될수록 용해되고 30분 더 교반시켜 완결되면 포화된 구연산 용액, 중조 용액, 수금물로 각각 세척한 후  $MgSO_4$ 로 건조, 감압 농축한다. 이 농축물을 MeOH+EA(2ml)에 희석시킨 후 에테르(100ml)을 첨가, 백색의 결정물 130mg(75%)을 얻는다.

$^1H$  NMR(DMSO)  $\delta$  8.23(t,1H), 7.89(t,1H), 7.72(dd,1H), 7.55(dd,1H), 6.78(dd,1H), 4.79(m,1H), 4.57(s, 2H), 4.18(t,1H), 3.80(t,1H), 3.42(t,2H), 3.10(s,3H), 1.98(s,3H).

#### < 실시예 13 >

(R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-메틸카보닐옥시메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 아세트아마이드[화합물 4]의 제조.

출발물질((R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-하이드록시메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 아세트아마이드) 150mg(0.43mmol)과 디메틸아미노피리딘 (촉매량), 트리에틸아민 120mm(0.86mmol)을 메틸렌클로라이드 2ml에 현탁시킨 후 상온에서 무수아세트산( $AC_2O$ )을 천천히 적가한다. 이 반응물은 시간이 경과될수록 용해되고 30분 더 교반시켜 완결되면 포화된 구연산 용액, 중조 용액, 소금물로 각각 세척한 후  $MgSO_4$ 로 건조, 감압 농축한다. 이 농축물을 MeOH+EA(2ml)에 희석시킨 후 에테르(100ml)을 첨가, 백색의 결정물 115mg(80%)을 얻는다.

$^1H$  NMR(DMSO)  $\delta$  8.24(t,1H), 7.74(dd,1H), 7.55(dd,1H), 6.76(dd,1H), 4.79(m,1H), 4.58(s,1H), 4.18(t, 1H), 3.79(t,1H), 3.42(t,2H), 2.57(s,3H), 1.99(s,3H).

#### < 실시예 14 >

(R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-메톡시메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐] 메틸아세트아마이드[화합물 5]의 제조.

출발물질((R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-하이드록시메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 아세트아마이드) 150mg(0.43mmol)과 수산화칼륨 72ml(1.29mmol)을 디메틸설폭사이드(2ml)에 현탁시킨 후 0℃에서 요오드화메틸 41mm(0.64mmol)을 천천히 적가한다. 이 반응물은 시간이 경과될수록 용해되고 4시간 더 교반시켜 완결되면 물, 포화된 구연산 용액, 중조 용액, 소금물로 각각 세척한 후  $MgSO_4$ 로 건조 감압 농축한다. 이 농축물을 칼럼 크로마토그래피 한다 (Chloroform:MeOH="20:1").

<sup>1</sup>H NMR(DMSO) δ 8.25(t,1H), 7.91(t,1H), 7.75(dd,1H), 7.55(dd,1H), 6.77(dd,1H), 4.77(m,1H), 4.51(s, 2H), 4.19(t,1H), 3.80(t,1H), 3.00(s,3H), 1.99(s,3H).

< 실시예 15>

(R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-파라톨루엔술포닐옥시메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐] 메틸아세트아마이드[화합물 6]의 제조.

출발물질((R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-하이드록시메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 아세트아마이드) 0.5g(1.43mmol)과 트리에틸아민 4ml(2.86mmol)을 테트라하이드로푸란 50ml에 현탁시킨 후 상온에서 p-나이트로벤젠술포닐 클로라이드 0.38g(1.71mmol)을 한 번에 첨가한다. 이 반응물은 시간이 경과될수록 용해되고 2시간 더 교반시켜 완결되면 포화 된 구연산 용액, 중조 용액, 소금물로 각각 세척한 후 MgSO<sub>4</sub> 로 건조 감압 농축한다. 이 농축물을 MeOH+EA(10ml)에 희석시킨 후 에테르(100ml)을 첨가, 백색의 결정물 300mg(40%)을 얻는다.

<sup>1</sup>H NMR(DMSO) δ 8.25(t,1H), 7.91(d,1H), 7.62(d,2H), 7.55(dd,1H), 6.75(dd,1H), 4.78(m,1H), 4.60(s,2 H), 4.20(t,1H), 3.80(t,1H), 1.99(s,3H).

< 실시예 16>

(R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-아미노메틸-5-아이소옥사졸릴] 페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐] 메틸아세트아마이드[화합물 7]의 제조.

위의 물질((R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-파라톨루엔술포닐옥시메틸-5-아이소옥사졸릴] 페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 아세트아마이드) 250mg(0.47mmol)을 아세트나이트릴/2-프로판올(20ml/20ml)에 현탁시킨 후 상온에서 암모니아수(10ml)을 첨가한다. 이 반응물을 45℃~50℃에서 24시간 교반하여 완결시킨 후 메틸렌클로라이드에 희석시키고 물(2회)로 세척한다. 이 농축물을 메탄올 5ml에 현탁시킨 후 에테르를 첨가하여 백색고체 130mg(80%)를 얻는다.

<sup>1</sup>H NMR(DMSO) δ 7.91(t,1H), 7.76(dd,1H), 7.54(dd,1H), 6.78(dd,1H), 4.72(m,1H), 4.40(s,2H), 4.19(t, 1H), 3.80(t,1H), 1.98(s,3H).

< 실시예 17>

(R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-아지도메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 아세트아마이드[화합물 8]의 제조.

출발물질((R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-메틸술포닐옥시메틸-5-아이소옥사졸릴] 페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 아세트아마이드) 0.6g(1.31mmol)과 아지드화나트륨을 디메틸포름아마이드 6ml에 용해 시키고 80℃~90℃에서 3시간 교반, 반응을 완결 시킨다. 이 반응물을 EA에 희석시킨 후 물, 소금물로 각각 세척, MgSO<sub>4</sub> 로 건조 감압 농축한다. 이 농축물을 MC(5ml)을 넣고 에테르를 첨가하여 백색결정체 50mg을 얻는다.

< 실시예 18>

(R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-에틸카복시메톡시메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐] 메틸아세트아마이드 [화합물 9]의 제조.

출발물질((R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-메탄술폰닐옥시메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 아세트아마이드) 200mg(0.57mmol)과 탄산수소 칼륨 118mg(0.86mmol), 브로모메틸 아세테이트 64mmol (0.68mmol)을 아세트나이트릴 (4ml)에 용해시키고 16시간 환류하여 반응을 완결시킨다. 이 반응물을 EA에 회석시키고 물, 소금물로 각각 세척 건조, 감압 농축시킨다. 이 농축물을 칼럼크로마토그래피 한다 (Chloroform : MeOH="10:1)." 수율 110mg(46%)

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}) \delta$  8.23(t,1H), 7.87(t,1H), 7.74(dd,1H), 7.56(dd,1H), 6.76(dd,1H), 4.79(m,1H), 4.58(s, 2H), 4.18(t,1H), 3.80(t,1H), 3.44(s,3H), 3.37(s,2H), 3.42(t,2H), 1.82(s,3H).

#### < 실시예 19 >

(R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-카복시메톡시메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐] 메틸아세트아마이드[화합물 10]의 제조.

위 실시예 18에서 얻은 물질 100mg(0.24mmol)과 탄산수소 칼륨 66mg(0.47mmol)을 메탄올/물(2ml/1ml)에 용해시킨 후 1.5시간동안 환류하여 반응을 완결시킨다. 이 반응물에 C-염산을 천천히 적가하여 pH="1" 이 되게 한 후 클로로포름으로 추출하여 건조, 감압 농축한다. 이 농축물을 메탄올(1ml)에 용해시킨 후 에테르를 첨가하여 백색의 결정체(20mg)를 얻는다.

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}) \delta$  10.01(br,1H), 7.86(t,1H), 7.75(dd,1H), 7.54(dd,1H), 6.75(dd,1H), 4.79(m,1H), 4.58(s,2H), 4.20(t,1H), 3.79(t,1H), 3.42(s,2H), 3.28(s,2H), 1.82(s,3H).

#### < 실시예 20 >

(R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-벤질옥시메틸카보닐옥시메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐] 메틸아세트아마이드[화합물 11]의 제조.

출발물질((R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-하이드록시메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 아세트아마이드) 387mg(1.10mmol)과 트리에틸아민 232mmol(1.66mmol)을 메틸렌 클로라이드(5ml)에 용해시키고 0℃에서 벤질옥시아세틸 클로라이드 227mmol(1.43mmol)을 천천히 적가한다. 이 반응물을 상온에서 3시간 반응시키면 투명한 상태로 반응이 완결된다. 목적물을 얻기 위해 물로 회석, 메틸렌클로라이드로 추출하고  $\text{MgSO}_4$  로 건조, 감압 농축한다. 이 농축물을 n-헥산으로 세척하여 백색의 결정체 561.6mg(100%)를 얻는다.

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}) \delta$  8.23(t,1H), 7.95(t,1H), 7.67(dd,1H), 7.52(dd,1H), 7.33(br,1H), 7.33(br,1H), 6.85(d,1H), 5.29(s,2H), 4.76(m,1H), 4.56(s,2H), 4.21(s,2H), 4.17(t,1H), 3.79(t,1H), 3.42(t,2H), 1.82(s,3H).

#### < 실시예 21 >

(R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-이미다졸리카보닐옥시메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐] 메틸아세트아마이드[화합물 12]의 제조.

출발물질((R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-하이드록시메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 아세트아마이드) 50mg(0.14mmol)과 1.1-카보닐디이미다졸을 상온에서 MC에 용해시키고 3시간 동안 반응시키면 진행될수록 더 많은 흰색 고체가 생긴다. 이 때 반응물을 여과하고 물을 가하고 클로로포름/메탄올(10/1) 혼합 용매로 추출,  $\text{MgSO}_4$  로 건조, 감압 농축한다. 이 농축물을 칼럼 크로마토그래피 한다 (Chloroform : MeOH="10:1)." 수율 43mg(68%)

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}) \delta$  8.31(d,1H), 8.23(m,1H), 7.97(m,1H), 7.74~7.76(m,2H), 7.52(dd,1H), 7.10~7.03(m, 2H), 7.58(dd,2H) 4.75(m,1H), 4.18(m,1H), 3.75(m,1H), 3.42(m,2H), 1.82(s,3H).

< 실시예 22 >

(R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-마니노메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 아세트아마이드 하이드로클로라이드 염[화합물 13]의 제조.

출발물질((R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-아미노메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 아세트아마이드) 170mg을 메탄올(2ml)에 용해 시키고 1N-염산(2~3drops)을 적가한다. 이 반응물을 1시간 교반하면 반응이 서서히 진행되는데 상온에서 24시간 더 교반시킨다. 이 때 고체가 생기면 여과하고 클로로포름, 에테르로 여러번 세척하여 건조시키면 백색의 고체(80mg)을 얻는다.

<sup>1</sup>H NMR(DMSO) δ 8.62(brs,8H), 8.26(t,8H), 7.96(t,8H), 7.68(dd,8H), 7.55(dd,8H), 7.03(dd,8H), 4.80(m,8H), 4.21(s,2H), 3.80(dd,8H), 3.42(t,2H), 1.82(s,3H).

< 실시예 23 >

(R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-메틸카복시메틸아미노메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 아세트아마이드 [화합물 14]의 제조.

출발물질((R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-메틸술폰옥시메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 아세트아마이드) 95mg(0.22mmol)을 아세톤(1ml)에 용해시키고 브로모 리튬 194.4mg(2.22mmol)을 첨가한다. 이 반응물을 2시간동안 환류시키면 반응이 완결되는데 이 혼합물을 냉각시킨 후 물로 희석 시키고 메틸렌 클로라이드로 추출, MgSO<sub>4</sub>로 건조, 감압 농축하고 칼럼 크로마토그래피 한다 (Chloroform : MeOH="10:1)." 수율 120mg(90%). 이 고체물질을 메탄올(15ml)에 용해 시키고 트리에틸아민 527mml(3.78mmol), 글리신메틸 에스터산 염 92mg(0.728mmol)를 각각 첨가하고 2시간동안 교반한다. 이 반응물을 물로 희석시킨 후 클로로포름/메탄올(10/1) 혼합용매로 추출, MgSO<sub>4</sub>로 건조, 감압 농축하고 칼럼 크로마토그래피 한다 (Chloroform : MeOH="10:1)." 수율37mg

<sup>1</sup>H NMR(DMSO) δ 8.25(t,8H), 7.92(t,8H), 7.72(dd,8H), 7.52(dd,8H), 6.61(d,8H), 4.80(m,8H), 4.41(t,8H), 3.81(s,2H), 3.80(t,8H), 3.61(3,3H), 3.42(t,2H), 1.82(s,3H).

< 실시예 24 >

(R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-카르복시메틸아미노메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 아세트아마이드 [화합물 15]의 제조.

위의 물질((R)-[N-3-[3-플로로-4-[3-메틸카복시메틸아미노메틸-5-아이소옥사졸릴]페닐]-2-옥소-5-옥사졸리디닐]메틸 아세트아마이드) 17mg을 메탄올에 용해 시킨 후 수소화 칼륨용액(2~3drops)을 천천히 적가하여 pH 10~11 정도로 맞추어 2시간동안 가열 환류시킨다. 반응이 완결되면 완전히 농축하고 칼럼 크로마토그래피 한다 (Chloroform : MeOH="5:1)." 수율 7.5g(50%)

발명의 효과

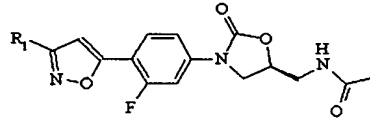
본 발명은 항균제인 옥사졸리딘은 유도체 및 그 제조방법에 관한 것으로서, 독성이 낮으며, 강하고 광범위한 항균작용을 가지므로, 부작용이 적고 기존 항생제에 내성을 가지는 병원균에 더욱 효과적인 항균제이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

다음 화학식 I로 표시되는 옥사졸리딘은 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[화학식 I]



상기식에서,

R<sub>1</sub>는 C<sub>1-4</sub> 알킬카르복시기 또는 -CH<sub>2</sub>R<sub>2</sub> (이때, R<sub>2</sub>은 OH, 아지도기, -OR<sub>3</sub> (이때, R<sub>3</sub>는 C<sub>1-4</sub> 알킬기, 메탄술폰닐기, 파라톨루엔술폰닐기, 카르복시기, C<sub>1-4</sub> 알킬카르복시기, C<sub>1-4</sub> 알킬카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기 또는 이미다졸릴 카르보닐기,) 또는 -NHR<sub>4</sub> (이때, R<sub>4</sub>는 수소원자, 카르복시기 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬카르복시기이다.))이다.

청구항 2.

화학식 1-4의 화합물을 실릴화시켜 화학식 1-5의 화합물을 제조하고, 염기 존재하 탈실릴화시켜 화학식 1-6의 화합물을 제조하고, 메탄술폰닐 클로라이드와 반응시켜 화학식 1-7의 화합물을 제조하고 아자이드로 치환후 아세틸화시켜 화학식 1-10의 화합물을 얻고 이를 화학식 1-11의 화합물과 반응시켜 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법.

